

Efeito de Bata Branca: Uma Nova Reavaliação ou uma Variação de um Tema que Persiste sem Resposta [39]

PEDRO MARQUES DA SILVA

Núcleo de Investigação Arterial da Consulta de Hipertensão e Dislipidemia
do Serviço de Medicina do Hospital de Santa Marta, Lisboa

Rev Port Cardiol 2002;21 (5):533-538

Palavras-Chave

Hipertensão; Efeito bata branca;
Velocidade da onda de pulso

White Coat Effect: A Reassessment, or a Variation on a Theme to which There is Still no Answer

Key words

Hypertension; White coat effect;
Pulse wave velocity

A hipertensão de bata branca (ou, preferivelmente, a hipertensão clínica isolada), entendida como um estado de elevação reiterada da pressão arterial, quando avaliada na altura da consulta médica, que é acompanhado por uma pressão ambulatoria diurna persistentemente normal⁽¹⁾, é um conceito operacional – idêntico a tantas outras variáveis discretas – que passa pela definição (e aceitação) de valores normais da pressão arterial e da sua transposição para a pressurometria ambulatoria⁽²⁻⁵⁾. Assim, os valores aceites como referência de normotensão, em pressurometria arterial ambulatoria, têm sido 130/80 mmHg, para os valores médios totais das 24 horas, 135/85 mmHg, para os valores diurnos, e 120/70 mmHg, para os valores nocturnos da pressão arterial.

Mas, a hipertensão isolada de consultório não dever confundida – ou tida como sinónimo – com o efeito de bata branca.

Descrito, pela primeira vez, em 1983, por Mancia et al.⁽⁶⁾, o efeito de bata branca deve ser entendido como a diferença verificada entre os valores médios tensionais registados na consulta e os valores médios diurnos obtidos na monitorização ambulatoria da pressão arterial. Dessa forma, o efeito de bata branca pode coexistir com a hipertensão clínica isolada,

White coat hypertension (or, better, isolated office hypertension), meaning a state of repeated rises in blood pressure when measured during a medical consultation accompanied by persistently normal ambulatory daytime pressure⁽¹⁾, is a working concept – as are so many other discrete variables – that is based on the definition and acceptance of “normal” blood pressure values and their transference to ambulatory monitoring⁽²⁻⁵⁾. Thus the accepted reference values for normotension in ambulatory blood pressure monitoring are 130/80 mmHg for mean total blood pressure values over 24 hours, 135/85 mmHg for daytime values, and 120/70 mmHg for nocturnal values.

However, isolated office hypertension should not be confused with the white coat effect, nor should the terms be used synonymously.

Described for the first time in 1983 by Mancia et al.⁽⁶⁾, the white coat effect should be understood as the difference between mean blood pressure values recorded during a consultation and mean daytime values obtained by ambulatory blood pressure monitoring. The white coat effect can thus coexist with isolated office hypertension, but it is also found in treated or untreated sustained hypertension (clinic-

mas ocorre também na hipertensão arterial (cl clinicamente definida), sustida, tratada ou não tratada – sendo, até, mais frequente na hipertensão grave (ou ser causa de hipertensão resistente ao tratamento)⁽⁷⁾.

No entanto, alguns autores têm criticado o sentido potencialmente errôneo desta definição (em si, pouco reprodutível), uma vez que não demonstra qualquer relação aparente com a subida real da pressão arterial (e também da frequência cardíaca) que ocorre durante a observação clínica, quando esta é monitorizada batimento – a – batimento, por métodos invasivos ou não invasivos (como com o *Finapress*)^(8,9) – o efeito de bata branca é uma variável contínua que se ajusta mal à sua definição enquanto traço qualitativo ou variável categórica!

No entanto, o valor clínico e prognóstico desta aparente discrepância – dissensão que não é só qualitativa, mas também quantitativa⁽¹⁰⁾ – está longe de ser reconhecido⁽⁹⁾, pelo que é frequente ver a avaliação indirecta – recorrendo aos valores registados na visita e na pressurometria ambulatória – serem quantitativamente aceites como comensuração deste fenómeno hemodinâmico.

Tido como uma resposta hiperreactiva por parte do doente, na altura em que é observado (confrontado com o médico), o efeito de bata branca (e a sua prevalência) parece depender de características demográficas (raça e idade) e antropométricas (índice de massa corporal), mais do que das características clínicas, presentes no grupo estudado⁽¹¹⁾.

Potencialmente relacionado com uma reacção de alarme, largamente mediada pelo sistema nervoso simpático (consistente com o aumento simultâneo da pressão arterial e da frequência cardíaca) – alguns trabalhos sublinham que o efeito de bata branca está associado a uma maior variabilidade da pressão arterial e a uma modulação diferencial do balanço simpático-vagal⁽¹²⁾, variável conforme o território vascular estudado⁽¹³⁾ – o seu significado prognóstico tem sido motivo de larga especulação, merecedor de alguma reflexão e entendimento (cadenciado, naturalmente, pela diversidade de metodologias estudadas, pela diversidade das populações analisadas e pela inconsistência frequente dos resultados).

Vários são os trabalhos, com objectivos intermediários diversos, que sublinham a ausência de qualidade prognóstica do efeito de bata branca, tanto em indivíduos com hipertensão sustida, como com hipertensão isolada do con-

ally defined), and is in fact more common in severe hypertension (and may be a cause of refractory hypertension)⁽⁷⁾.

However, some authors have criticized this definition, which is itself not easy to reproduce, as being potentially erroneous, since it does not show any apparent relation to the real rise in blood pressure (and also in heart rate) that occurs during clinical examination when this is measured beat-to-beat by invasive or non-invasive means (such as with the *Finapress*)^(8,9). The white coat effect is a continuous variable that does not fit well with its definition as a qualitative or categorical variable.

However, the clinical and prognostic value of this apparent discrepancy – which is quantitative as well as qualitative⁽¹⁰⁾ – is far from being widely recognized, which is why indirect assessment, using values recorded during the consultation and in ambulatory monitoring, is frequently accepted quantitatively as a measure of this hemodynamic phenomenon.

Considered to be a hyperreactive response on the part of the patient while being examined, face-to-face with the physician, the white coat effect and its prevalence appear to depend on demographic and anthropometric characteristics (race, age and body mass index) more than on the clinical characteristics of the group studied⁽¹¹⁾.

Some studies show that the white coat effect, which is possibly related to an alerting reaction mediated to a great extent by the sympathetic nervous system (consistent with the simultaneous increase in blood pressure and heart rate), is associated with greater variability in blood pressure and differential modulation of the sympathetic-vagal balance⁽¹²⁾, depending on the vascular territory studied⁽¹³⁾. Its prognostic significance has been the subject of considerable debate and merits some reflection and investigation, naturally taking into account the diversity of methodologies and populations studied and the frequent inconsistency of results.

There are several studies, with different surrogate endpoint, that emphasize the lack of any prognostic value of the white coat effect, both in individuals with sustained hypertension and in those with isolated office hypertension^(7,9,14,15). However, other authors suggest that the “white coat response” may be related to morphological and functional alterations in the left ventricle and to the development of ventricular hypertrophy^(16,17). Other studies sug-

sultório^(7, 9, 14, 15). No entanto, outros autores sugerem que a resposta de bata branca pode estar relacionada com modificações morfo-funcionais do ventrículo esquerdo e com o desenvolvimento de hipertrofia ventricular^(16, 17). Outros trabalhos, na sequência da activação simpática presente neste tipo de resposta, sugerem que o efeito de bata branca está relacionado com a alteração da vasodilatação dependente do endotélio (disfunção endotelial)⁽¹⁸⁾ e com a modificação das propriedades visco-elásticas das artérias⁽¹¹⁾, com as variáveis metabólicas diversas de risco vascular⁽¹⁹⁾, com o desenvolvimento de hipertensão sustida⁽¹⁹⁾ ou de diabetes *mellitus* de tipo 2⁽²⁰⁾ e, finalmente, nos indivíduos do sexo masculino, com a mortalidade cardiovascular e total⁽¹⁹⁾.

Neste número da Revista Portuguesa de Cardiologia, A. Silveira et al.⁽²¹⁾ pretendem avaliar a relação do efeito de bata branca, em hipertensos e em indivíduos com hipertensão isolada do consultório (avaliado indirectamente a partir dos valores registados na consulta e na pressurometria ambulatória) com a prevalência e o tipo de lesões nos órgãos alvo (coração [índice de massa ventricular] e artérias [velocidade da onda de pulso]) – lesões que a existirem modificariam, de forma substantiva, o seu valor prognóstico – e analisar o efeito obtido com o tratamento anti-hipertensor.

Apesar do reconhecido interesse do trabalho – que vem, aliás, na sequência de outros que, sobre a mesma temática, o grupo tem realizado – não está o mesmo isento de alguns problemas metodológicos, nem deixa de suscitar algumas questões elementares. Por exemplo, seria interessante saber como seria modificada a quantificação (e, consequentemente, a valorização) do efeito de bata branca se, em vez de tomar os valores médios diurnos da pressurometria ambulatória, considerasse só os valores próximos do momento da consulta médica (sabendo como o registo de um número alargado de grandezas consigna uma significativa regressão à média que deve ser tida em conta)⁽⁸⁾.

Por outro lado, a avaliação da massa ventricular esquerda ou da distensibilidade aórtica (pela velocidade da onda de pulso carotídeo – femoral) está, naturalmente, sujeita a diferenças (e a variabilidades intra e interobservadores) que podem ser fontes de viés e incorrecções na apreciação. Além do mais, a ocorrência de lesões hipertensivas nos órgãos alvo (o seu favorecimento, desenvolvimento e progres-

gest that, as a result of the sympathetic activation found in this type of response, the white coat effect is related to changes in endothelium-dependent vasodilation (endothelial dysfunction)⁽¹⁸⁾ or to alterations in the viscoelastic properties of the arteries⁽¹¹⁾, different metabolic vascular risk variables⁽¹⁹⁾, the development of sustained hypertension⁽¹⁹⁾ or type 2 diabetes mellitus⁽²⁰⁾, or, in males, cardiovascular and total mortality⁽¹⁹⁾.

In this issue of the Portuguese Journal of Cardiology, A. Silveira et al.⁽²¹⁾ set out to assess the relation of the white coat effect, in hypertensives and in individuals with isolated office hypertension (assessed indirectly on the basis of values recorded in the office and by ambulatory monitoring), to the prevalence and type of target organ damage (heart [ventricular mass index] and arteries [pulse wave velocities]) – damage that, if present, would significantly affect its prognostic value – and to analyze the effect of antihypertensive treatment.

Despite the undoubted importance of this work – which is part of a series on the subject by the same group – it is not without certain methodological problems, and it also raises some elementary questions. For example, it would be interesting to know how the quantification (and therefore the assessment) of the white coat effect would be modified if, instead of taking mean daytime ambulatory monitoring values, only the values on either side of the time of the medical consultation were considered, since a greater number of readings is known to lead to a significant regression towards the mean, which must be taken into account⁽⁸⁾.

At the same time, assessment of left ventricular mass and aortic stiffness (via carotid-femoral pulse wave velocity) is of course subject to variations and intra- and inter-observer variability that may be the source of bias and errors in the analysis. Furthermore, the occurrence of target organ damage (its likelihood, development and progression) is not a direct, one-way consequence of blood pressure values or of any other hemodynamic parameters taken in isolation. It is universally accepted that various factors such as age, gender (which is extremely important bearing in mind that 57 % of the individuals studied with sustained hypertension and 52 % of those with white coat hypertension were female), and humoral and

são) não são uma consequência directa – e unidireccional – dos valores de pressão arterial ou de quaisquer outros factores hemodinâmicos, tomados isoladamente. É, por todos, reconhecido que elementos diversos, como a idade, o sexo (aliás, sumamente importante, se tivermos em conta que 57 % dos indivíduos com hipertensão arterial sustida e 52 % dos indivíduos com hipertensão de bata branca estudados eram do sexo feminino), os factores humorais e os antecedentes genéticos, estão intimamente relacionados com a prevalência deste tipo de manifestações^(22, 23).

A hipertrofia ventricular esquerda é, aliás, um bom exemplo das potenciais dificuldades e imprecisões associadas à sua quantificação. Os valores tensionais – mesmo quando derivados da monitorização ambulatória – só explicam cerca de um terço da variação da massa ventricular esquerda⁽²⁴⁻²⁶⁾. Não há também unanimidade e concordância na definição mais correcta de hipertrofia ventricular (tomar o aumento da massa ventricular esquerda – mesmo se indexada à superfície corporal – como sinónimo de uma maior espessura da parede ventricular pode ser razoável, mas não deixa de ser impreciso e desvalorizador das interferências relacionadas, por exemplo, com a dilatação da câmara ventricular)⁽²⁶⁾.

Considerações semelhantes podem ser feitas para a avaliação funcional da distensibilidade aórtica⁽²³⁾. Convém recordar que as equações matemáticas em que repousa a determinação da velocidade da onda de pulso assumem como variáveis dependentes só o diâmetro do vaso, a densidade do sangue e as propriedades locais da parede arterial, subvalorizando, consequentemente, os efeitos da variabilidade da pressão arterial, da frequência cardíaca e da reflexão da onda no sistema arterial^(27, 28).

Significa, pois, que a velocidade da onda de pulso não pode ser literalmente tomada como sinónimo de *compliance* arterial (ainda que isso, frequentemente, aconteça) e que este parâmetro não é particularmente sensível a modificações – que podem ser ainda pouco expressivas – das propriedades intrínsecas da parede vascular. Transformações que podem ser influenciadas por muitos outros factores, que não somente os elementos tensionais e hemodinâmicos, em sentido estrito⁽²⁹⁾. Que concluiriam os AA. se velocidades de onda de pulso semelhantes correspondessem a valores distintos na análise do contorno do pulso arterial (ou do índice de aumento aórtico, na pressão aórtica central)?⁽³⁰⁾

genetic factors, are closely linked to the prevalence of such damage^(22, 23).

Assessment of left ventricular hypertrophy is therefore a good example of the potential difficulties and imprecision associated with its measurement. Blood pressure values – even when derived from ambulatory monitoring – only explain around a third of the variation in left ventricular mass⁽²⁴⁻²⁶⁾. Nor is there agreement on the best definition of ventricular hypertrophy; it may be reasonable to take an increase in left ventricular mass, even if indexed to body surface area, as indicative of greater ventricular wall thickness, but it is still imprecise and fails to take into account, for example, interference from dilatation of the ventricular chamber⁽²⁶⁾.

Similar observations can be made concerning the functional assessment of aortic stiffness⁽²³⁾. It should be remembered that the equations on which the determination of pulse wave velocity is based take as dependent variables only vessel diameter, blood density and the local properties of the arterial wall, and consequently fail to consider the effects of variable blood pressure variable, heart rate, and wave reflection in the arterial system^(27, 28).

This means that pulse wave velocity cannot be taken as directly equivalent of arterial compliance (although this is what often happens), and that this parameter is not very sensitive to changes – which may as yet be slight – in the intrinsic properties of the vascular wall, changes that can be influenced by many other elements, not only blood pressure or other hemodynamic factors in the strict sense⁽²⁹⁾. What would the authors say if similar pulse wave velocities corresponded to different values of the arterial pulse contour or of the central aortic augmentation index⁽³⁰⁾.

They would therefore agree that these and other confounding factors should be taken into account in the analysis of any relation between hemodynamic variables and structural and functional damage. Further questions arise as to the possible impact on their results and conclusions of different therapies and drug classes, treatment compliance, and duration of hypertension.

What is certain is that the inclusion of a larger and more homogeneous group of subjects would have reduced some of these problems. However, other limitations would probably remain. These would result from the nature of sectional studies, particularly the im-

Portanto, concordarão que estes e outros factores de confusão (novos elementos de discussão resultam da decomposição do possível impacto de terapêuticas e grupos farmacológicos diversos, aderência ao tratamento e duração da síndrome hipertensiva nos resultados e conclusões) precisam de ser levados em conta na apreciação de qualquer relação entre variáveis hemodinâmicas e lesões estruturais e funcionais que com elas possam estar relacionadas.

Certamente que a inclusão de um grupo maior e mais homogêneo de indivíduos poderiam limitar alguns destes problemas. Mas, outras limitações iriam, presumivelmente, persistir. Derivariam da natureza dos estudos transversais e da impossibilidade de neles serem excluídas todas – sempre muitas, algumas, até, nunca pensadas ou reconhecidas – as variáveis de confundimento (perdoem-me o neologismo!).

Até lá, até termos estudos prospectivos devidamente desenhados que permitam aferir o risco de desenvolvimento de hipertensão mantida e/ou de complicações cardiovasculares associadas ao efeito de bata branca, temos de manter a sensatez na nossa actuação e o sentido clínico na avaliação. E agradecer a oportunidade dada por trabalhos como o de A. Silveira et al.⁽²¹⁾ que perseveraram em chamar a atenção para novos motivos de preocupação – novos motivos de interesse – na valoração do doente hipertenso (ou do indivíduo pré-hipertenso?).

possibility of excluding all confounding variables, which are always numerous and frequently unsuspected or unrecognized.

Until then, until we have properly designed prospective studies that enable us to assess the risk of developing sustained hypertension and/or cardiovascular complications associated with the white coat effect, we must continue to use common sense and clinical experience in our assessments. But we should be grateful for works such as that by Silveira et al.⁽²¹⁾ that continue to call our attention to new areas of concern and interest in the assessment of the hypertensive patient or pre-hypertensive individual.

Pedido de separatas para:
Address for reprints:

PEDRO MARQUES DA SILVA
Nucleo de Investigação Arterial
Hospital de Santa Marta
Rua de Santa Marta
1169-024 LISBOA

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. The Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
2. Pickering TG, Coats A, Mallion JM, Mancia G, Verdecchia P. Task Force V: White-coat hypertension. *Blood Press Monit* 1999;4:333-41.
3. Chrysant SG. Treatment of white coat hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2000;2:412-7.
4. Pickering TG, James GD, Boddie C et al. How common is white coat hypertension? *J Am Med Assoc* 1988;259:225-8.
5. Hoegholm A, Kristensen KS, Bank LE et al. White-coat hypertension and target organ involvement: the impact of different cut-off levels on albuminuria and left ventricular mass and geometry. *J Hum Hypertens* 1998;12:433-9.
6. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A et al. Effects of blood pressure measurements by the doctor on patients' blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;ii:695-8.
7. Hernandez-del Rey R, Armario P, Martin-Baranera M, Sanchez P, Cardenas G, Pardell H. Target-organ damage and cardiovascular risk profile in resistant hypertension. Influence of the white-coat effect. *Blood Press Monit* 1998;3:331-7.
8. Parati G, Ulian L, Santucci C, Omboni S, Mancia G. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white coat effect. *Hypertension* 1998;31:1185-9.
9. Lantelme P, Milon H, Vernet M, Gayet C. Difference between office and ambulatory blood pressure or real white coat effect: does it matter in terms of prognosis? *J Hypertens* 2000;18:383-9.
10. Parati G, Redon J. Direct and surrogate measures of the white-coat effect: methodological aspects and clinical relevance. *J Hypertens* 2000;18:379-82.
11. Gualdiero P, Niebauer J, Addison C, Clark SJ, Coats AJ. Clinical features, anthropometric characteristics and racial influences on the "white-coat effect" in a single-centre cohort of 1553 consecutive subjects undergoing routine ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 2000;5:53-7.
12. Lantelme P, Milon H, Gharib C, Gayet C, Fortrat J-O. White coat effect and reactivity to stress. Cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension* 1998;31:1021-9.
13. Grassi G, Turri C, Vailati S, Dell'Oro R, Mancia G. Muscle and skin sympathetic traffic during the "white-coat effect". *Circulation* 1999;100:222-5.
14. Parati G, Ulian L, Sampieri L, Palatini P, Villani A, Vannasia A, Mancia G. Attenuation of the "white-coat effect" by antihypertensive treatment and regression of target organ damage. *Hypertension* 2000;35:614-20.
15. Kristensen KS, Hoegholm A, Bang LE, Gustavsen PH, Poulsen CB. No impact of blood pressure variability on microalbuminuria and left ventricular geometry: analysis of daytime variation, diurnal variation and "white coat" effect. *Blood Press Monit* 2001;6:125-31.
16. Muscholl MW, Bröckel U, Riegger GAJ, Schunkert H. Changes in left ventricular structure and function in patients with white coat hypertension: cross sectional survey. *BMJ* 1998;317:565-70.
17. Owens P, Atkins N, O'Brien E. Diagnosis of white coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* 1999;34:267-72.
18. von zur Muhlen B, Millgard J, Sarabi M, Lind L. Ambulatory blood pressure and endothelium-dependent vasodilation in hypertensive patients. *Blood Press* 2000;9:110-5.
19. Strandberg TE, Salomaa V. White coat effect, blood pressure and mortality in men: prospective cohort study. *Eur Heart J* 2000;21:1714-8.
20. Strandberg TE, Salomaa V. Factors related to the development of diabetes during a 20-year follow-up. A prospective study in a homogeneous group of middle-aged men. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:239-46.
21. Silveira A, Mesquita A, Maldonado J, Silva JA, Polónia J. Efeito de bata branca em doentes com hipertensão no consultório, medicados e não medicados. Relação com velocidade de onda de pulso e índice de massa ventricular. *Rev Port Cardiol* 2002;21:517-30.
22. de Simone G, Pasanisi F, Contaldo F. Link of non-hemodynamic factors to hemodynamic determinants of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2001;38:13-8.
23. Asmar R. Arterial stiffness and pulse wave velocity. Clinical applications. Paris: Elsevier 1999.
24. Fagard RH, Staessen J, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory pressures. *Hypertension* 1997;29:22-9.
25. Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000;14:597-604.
26. James MA, Saadeh AM, Jones JV. Wall stress and hypertension. *J Cardiovasc Risk* 2000;7:187-90.
27. McVeigh GE, Bank AJ, Cohn JN. Arterial compliance. In: Willerson JT, Cohn JN, eds. *Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;1479-95.
28. McVeigh G, Allen P, Morgan D. Arterial compliance: a new measure of therapeutic efficacy. In: Kaplan NM, ed. *Hypertension Therapy Annual 2002*. London: Martin Dunitz, 2002;111-28.
29. Marques da Silva P. Arterial compliance: a tool in the evaluation of vascular disease in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2000;148:437-40.
30. O'Rourke MF. Wave travel and reflection in the arterial system. *J Hypertens* 1999;17 (supl. 5):S45-S47.